

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y ELECTROFISIOLÓGICA
DE LA ACCIÓN DIRECTA DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA FELINA (VIF)
EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
DE GATOS INFECTADOS EN FORMA ESPONTÁNEA.**

Autores: PASSERI MC¹, SURANTI A², CASTILLO V², FONTANALS A³, ESPINA C¹, GÓMEZ N².

1: Especialista en clínica médica de pequeños animales. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad de Buenos Aires.

2: Doctor de la Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Veterinarias. UBA.

Lugar de trabajo de 1 – 2: Área de clínica médica de pequeños animales. Facultad de Ciencias Veterinarias. UBA.

3: Médica Veterinaria. Facultad de Ciencias Veterinarias. UBA

Lugar de trabajo de 3: Área de Inmunología. Facultad de Ciencias Veterinarias. UBA

Autora responsable: María Carina Passeri:

Veterinaria. Esp. en clínica médica de pequeños animales. Esp. en docencia universitaria en ciencia biológicas. Docente de la cátedra de clínica médica de pequeños animales. Integrante de área de enfermedades respiratorias en pequeños animales.

Contacto: carinapasseri@yahoo.com.ar – Tel: 1550233208.

Lugar de origen del trabajo: Facultad de Ciencias Veterinarias. UBA

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y ELECTROFISIOLÓGICA DE LA ACCIÓN DIRECTA DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA FELINA (VIF) EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DE GATOS INFECTADOS EN FORMA ESPONTÁNEA.

RESUMEN CORTO:

La presente investigación se basa en demostrar que el desarrollo de los signos neurológicos de los gatos VIF+ es causado por la acción del virus a nivel del SNC en la fase temprana de la enfermedad. Se estudia en gatos con infección natural por VIF, etapa portador asintomático. Se registran los signos clínicos generales y neurológicos que presentan durante 1 año. La presencia de oportunistas que producen signos neurológicos similares se descartan mediante técnicas de laboratorio. Se estadifica la etapa portador asintomático mediante la relación CD4+/CD8+. Observándose siempre una correlación positiva entre el recuento de linfocitos y la relación CD4+/CD8+. Los potenciales evocados auditivos y visuales en los gatos permiten obtener información de las alteraciones neurológicas del SNC aun sin signos de enfermedad. El grupo con signos neurológicos en los PEV se detectó disminución de la amplitud y aumento significativo de la latencia en la onda p 100. En los PEA se observó un aumento del tiempo de conducción central y latencias disminuidas en un 30%. El grupo sin signos neurológicos los PEA-PEV resultaron todos normales. Esta técnica electrofisiológica se emplea con aplicación clínica, valiendo como indicador funcional para la evaluación objetiva de la integridad de las respuestas bioeléctricas neurológicas.

OBJETIVO GENERAL

Poner en evidencia la acción directa del virus sobre las neuronas en los gatos enfermos por VIF en forma natural y en la fase asintomática de la enfermedad empleando los potenciales visuales y auditivos evocados en pacientes con y sin signos neurológicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población en estudio: Se trabajó con gatos infectados naturalmente con VIF, diagnosticados con la técnica de Inmuncromatografía y/o por PCR, cursando la etapa de portador asintomático^{2,3}. Se conformaron dos grupos:

-6 gatos en fase asintomática con signos neurológicos.

-6 gatos en fase asintomática sin signos neurológicos

Sintomatología clínica: Se recolectaron los datos de los signos clínicos generales y los neurológicos que presentaron durante el estudio (1 año).

Análisis de laboratorio: Se determinaron cada dos meses los valores del Hemograma y Bioquímica sanguínea.

Determinación de oportunistas: Se evaluaron por las pruebas específicas y en particular los que pueden dar signos neurológicos (*Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium bovis*).

Evaluación de los potenciales evocados visuales (PEV) y potenciales evocados auditivos (PEA): Los potenciales evocados constituyen una respuesta a la estimulación visual o auditiva. Para la ejecución de este estudio se usó un equipo ATI Nautilus. Para los PEV se utilizan electrodos de aguja subdérmica en la línea media de la cresta nugal (electrodo positivo) y la línea media, caudal a los ojos (negativo), con tierra en el vértice. El estímulo es proporcionado por flashes estroboscópicos en la oscuridad. Los potenciales eléctricos producidos en respuesta a la estimulación auditiva, PEA, se recogen utilizando electrodos de aguja subdérmica colocados sobre el vértice del cráneo (negativo) y rostrales a la base de cada oído^{2,3}.

Relación CD4/CD8: Esta técnica utiliza anticuerpos monoclonales específicos con marcadores fluorescentes dirigidos contra la glicoproteínas de superficie celular. Determina el porcentaje de los tipos celulares CD4+, CD8+ y su relación CD4+/CD8+. Las células mononucleares se marcan con anticuerpos monoclonales antiCD4+ y antiCD8+. Estas muestras marcadas fueron analizadas con un citómetro de flujo Becton Dickinson FAC-Scalibur^{2,3}.

Evaluación estadística: Para los signos clínicos generales y neurológicos se emplearon las tablas de contingencia. La comparación de los grupos fue por medio del Test de muestras no pareadas, no-paramétricos según la prueba de normalidad.

Evaluación ética: Este trabajo fue aprobado por un Comité de Ética. Los propietarios dieron su consentimiento firmado.

RESULTADOS

Cuadro clínico de los pacientes infectados por VIF:

En ambos grupos (n:12) de pacientes se observaron: en 10/12 gatos gingivitis con dificultades para comer y pérdida de peso y en 10/12 se presentaron linfadenopatías. Algunos gatos evidenciaron: 5/12 rinosinusitis, 3/12 diarrea crónica, 3/12 piodemias superficiales, 2/12 conjuntivitis, 2/12 insuficiencia renal, 1/12 uveítis y 1/12 neumonía. Todos los gatos presentaron hiperglobulinemia, en 4/12 anemia y linfopenia en 11/12 gatos.

Evolución de la relación con CD4+/CD8+

En el grupo con signos neurológicos la relación CD4+/CD8+ se encontró siempre disminuida. Los valores oscilaron entre 0,6 y 0,9. Se observó una correlación positiva entre el aumento de linfocitos con el aumento de la relación CD4+/CD8+ ($p < 0,001$). En el grupo sin signos neurológicos la relación CD4+/CD8+ los valores oscilaron entre 0,5 y 0,8. También se observó la correlación positiva entre el recuento de linfocitos y la relación CD4+/CD8+ ($p < 0,001$).

Signos neurológicos y potenciales visuales y auditivos evocados:

En los gatos VIF+ los signos neurológicos hallados consistieron en cambios de comportamiento, convulsiones parciales y tics. Dentro de los cambios de comportamiento tres gatos manifestaron: dermatitis psicogénica, exceso de acicalamiento, se escondían en lugares inusuales y algo común en casi todo este grupo es el hecho de que según la observación del propietario y del profesional pasaban a ser gatos "lentos", con un comportamiento muy tranquilo comparado con el que evidenciaban previo a enfermarse. En estos gatos al efectuarse los PEA y PEV, resultaron anormales 6/6 gatos. En los PEV se detectó disminución de la amplitud y aumento significativo de la latencia en la onda p 100. Se concluye que dichas alteraciones son significativas entre ambos grupos. ($p < 0,001$, tablas 1). Los PEA, a lo largo del estudio, se observó un aumento del tiempo de conducción central (TCC) con valores mayores a lo normal (Tabla 2) y latencias disminuidas en un 30%. Si hubo diferencias

significativas al comparar ambos grupos ($p < 0,01$). En el grupo sin signos neurológicos, en cambio los PEA y PEV resultaron todos normales a largo de un año de observación.

TABLA N° 1: Resultados de los valores de amplitud de la onda p100 de los pacientes VIF+ de ambos grupos (con signos neurológicos en negro y sin ellos en rojo)

FELINO Paciente N°	Al inicio	Luego de 1año	Al inicio	Luego de 1año
	Ojo Derecho	Ojo Derecho	Ojo Izquierdo	Ojo Izquierdo
1	26,55	25,23	37,15	13,3
2	11,49	27,5	30,23	31,2
3	32,1	22,2	13,7	31,4
4	27,2	16,5	12,3	11,8
5	32,23	35,12	27,10	23,3
6	23,8	15,8	47,8	53,20
7	58,10	73,10	51,66	63,20
8	54	65,8	67	79
9	46,0	45,5	73,58	89,2
10	66	90,5	48,66	51,2
11	56,55	65,23	57,15	63,3
12	48,9	58,8	45	61,2

Tabla 2: Resultados de los valores del tiempo de conducción central (TCC) de los pacientes VIF+ de ambos grupos (con signos neurológicos en negro y sin ellos en rojo)

FELINO Paciente N°	TCC al inicio	TCC al año	TCC al inicio	TCC al año
	Oído derecho	Oído derecho	Oído izquierdo	Oído izquierdo
1	6,17	7,25	4,25	5,8
2	8,1	9,3	3,2	6,2
3	6,5	8,1	2,8	4,8
4	7,2	7,4	2,75	5,1
5	4,5	3,8	8,3	9,2
6	5,82	6,98	6,32	7,34
7	2,12	2,12	1,9	1,9
8	1,76	1,76	2,8	2,8
9	2,32	2,32	2,75	2,75
10	2,6	3,6	1,9	2,85
11	1,9	1,93	1,8	1,19
12	3,1	3,1	3,85	3,42

CONCLUSIONES:

1- Ambos grupos estudiados se presentaron signos clínicos como gingivitis, linfadenopatía, anemia, linfopenia y leucopenia. No se detectaron oportunistas. Estos datos también permiten estadificar a los pacientes en la etapa asintomática^{1,2,3}.

2- La relación CD4+/CD8+ estuvo en ambos grupos entre valores 0,6 a 1,1. Los valores iniciales y finales del estudio mostró una paulatina disminución, más marcada en el grupo de pacientes con signos neurológicos^{3,4}. Se observó correlación entre el recuento de linfocitos y la relación CD4+/CD8+. Esto significa que el recuento de linfocitos puede ser considerado, junto con otros resultados discutidos aquí, un buen predictor en esta enfermedad y además ubicarlo en una etapa de la misma⁵.

3- Los potenciales evocados permiten evaluar el funcionamiento de las vías neurológicas y la integridad de las estructuras encefálicas. En el grupo sin signos neurológicos los PEA y PEV resultaron todos normales y no presentó diferencias significativas a largo de un año de observación. En el grupo con signos neurológicos en los PEV se detectó disminución de la amplitud y aumento significativo de la latencia en la onda p 100. También en los PEA se observó un aumento del tiempo de conducción central (TCC) con valores mayores a lo normal y latencias disminuidas en un 30%. Al compararse con el grupo sin signos neurológicos se concluye que hubo diferencias significativas entre ambos grupos. Los potenciales evocados permiten sospechar con mucha certeza que el virus se encuentra en el SNC y ponen en evidencia que se debe tratar con antiretrovirales que atraviesen la barrera hematoencefálica para prevenir que el SNC se transforme en un reservorio del virus y se agrave la enfermedad^{2,3}.

BIBLIOGRAFÍA

- Fletcher NF, Meeker RB, Hudson LC, Callanan J. The neuropathogenesis of feline immunodeficiency virus infection: barriers to overcome. *Vet J.* 2011; 188(3):260-9. doi: 10.1016/j.tvjl.2010.03.022
- Gómez, N., Fontanals, A., Castillo, V., et al. Eficacia de la combinación de dos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa con un no-nucleósido, en gatos infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia felina. *InVet.* 2013, 15(1-2): 103-115.
- Gómez, N.V.; Fontanals, A.; Castillo, V.; et al. Evaluation of different antiretroviral drug protocols on naturally infected Feline Immunodeficiency Virus (FIV) cats in the late phase of the asymptomatic stage of infection. *Viruses.* 2012; 4(6):924-939.
- Hartmann K. Clinical Aspects of Feline Retroviruses: A Review. *Viruses.* 2012; 4(11):2684-2710. doi: 10.3390/v4112684.
- Podell M., Hayes K., Oglesbee M., Mathes L. Progressive encephalopathy associated with CD4/CD8 inversion in adult fiv-infected cats. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997;15:332–340. doi: 10.1097/00042560-199708150-00002.